



DATOS DE PRIORIDAD			A1	PATENTE DE INVENCION	
(21) NUMERO	(22) FECHA	(23) PAIS		(21) NUMERO DE SOLICITUD	549020
			(22) FECHA DE PRESENTACION		

(21) SOLICITANTE(S)

INKE, S. A.

NACIONALIDAD

ESPAÑOLA

DOMICILIO

SANT ANDREU DE LA BARCA (Barcelona) Pol. Ind. "Can Pelegri"

(22) INVENTOR(ES)

D. Eusebio MONTSERRAT FABA

(23) TITULAR(ES)

(11) N.º DE PUBLICACION  
8604938

(45) FECHA DE PUBLICACION

(62) PATENTE DE LA QUE ES  
DIVISIONARIA

GRAFICO (SOLO PARA INTERPRETAR RESUMEN)

(5) Int. Cl.

Int. Cl. C07D 403/06 // A01N 43/653, A61K 31/41

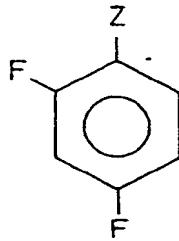
(6) TITULO

PROCEDIMIENTO PARA LA OBTENCION DEL 2-(2,4-DIFLUOROFENIL)-1,3-BIS(1H-1,2,4-TRIAZOL-1-IL)-PROPAN-2-OL.

(7) RESUMEN (APORTACION VOLUNTARIA SIN VALOR JURIDICO)

La presente patente de invención tiene por objeto un procedimiento para la obtención del 2-(2,4-difluorofenil)-1,3-bis(1H-1,2,4-triazol-1-il)-propan-2-ol, compuesto de síntesis con interesantes propiedades antifúngicas.

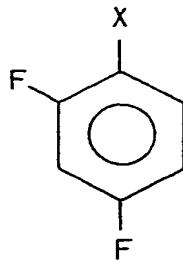
5 El procedimiento para la obtención del 2-(2,4-difluorofenil)-1,3-bis(1H-1,2,4-triazol-1-il)-propan-2-ol, objeto de la presente invención, consiste en hacer reaccionar la 1,3-bis(1H-1,2,4-triazol-1-il)-propan-2-ona con un compuesto organometálico de fórmula general I.



I

10 en donde Z representa Li o Mg X, siendo X=Br o Iodo, en un disolvente inerte y aislar el producto deseado por los métodos convencionales.

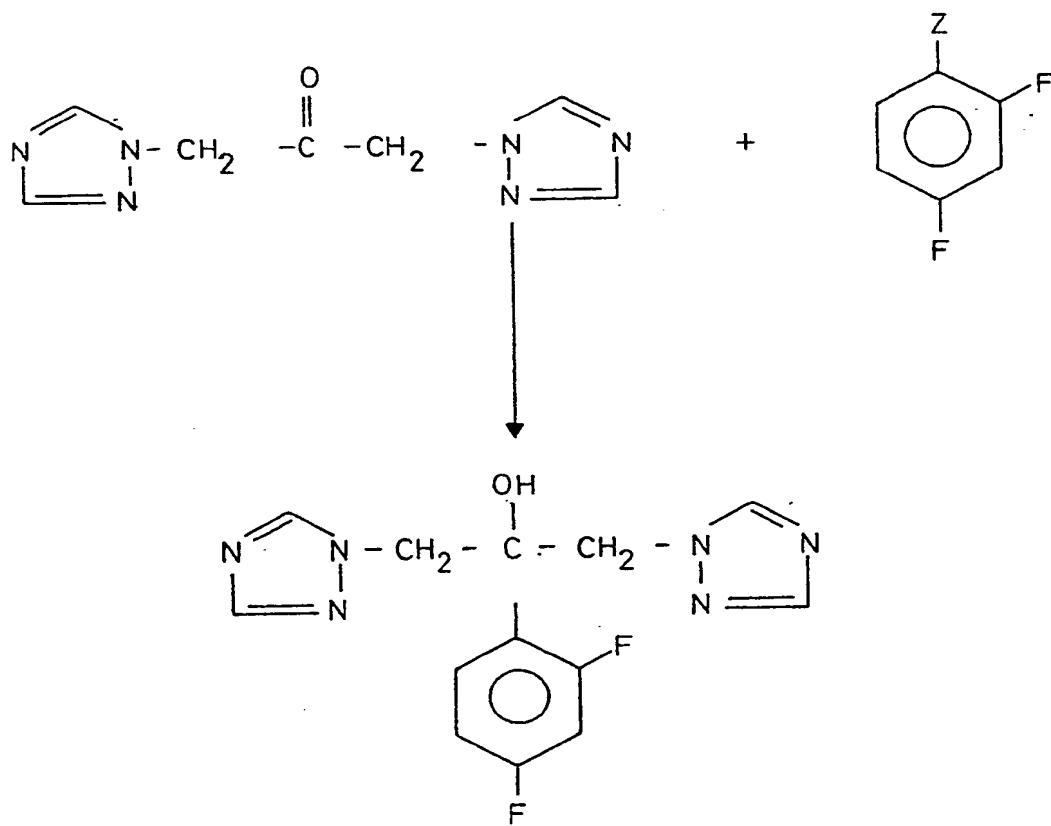
Cuando Z=MgX, el compuesto de fórmula general I es un reactivo de Grignard, fácilmente obtenible por reacción 10 del magnesio con un compuesto de fórmula general II



II

cuando Z=Li, el compuesto de fórmula general I es un organo-lítico, fácilmente obtenible por reacción del compuesto de fórmula general II con butil-litio.

La reacción química que tiene lugar en dicho procedimiento se puede esquematizar de la forma siguiente:



Es aconsejable utilizar un ligero exceso (5 al 10%) del compuesto de fórmula general I respecto a la relación molar 1:1 de la reacción estequiométrica.

La reacción puede efectuarse en un disolvente orgánico tal como tetrahidrofurano, éter dietilico, dioxano, hexano, etc. o sus mezclas.

El proceso puede realizarse a temperaturas comprendidas entre -40°C y la de reflujo del disolvente elegido de preferencia entre -10 y 40°C.

Finalizada la reacción, se aísula el producto deseado por los métodos convencionales y se recristaliza en un disolvente orgánico tal como isopropanol, acetato de etilo, etc., o sus mezclas con hexano para dar el 2-(2,4-difluorofenil)-1,3-bis(1H-1,2,4-triazol-1-il)-propan-2-ol, químicamente puro.

A título ilustrativo y no limitativo del procedimiento de obtención descrito en la presente memoria, se detallan a continuación unos ejemplos prácticos.

EJEMPLO 1

a) A una suspensión a temperatura ambiente de 267 mg (11 mmols) de virutas de magnesio en 10 mL de tetrahidrofurano anhídrico y bajo atmósfera de nitrógeno se añade lentamente durante media hora una solución de 2,12 g (11 mmols) de 1-bromo-2,4-difluorobenceno en 10 mL de tetrahidrofurano. Para iniciar la formación del reactivo de Grignard si es necesario se añade 1 gota de 1,2-dibromoetano. Se mantiene la mezcla en agitación hasta práctica desaparición de las virutas de magnesio.

b) A una mezcla de 1,92 g (10 mmols) de 1,3-bis(1H-1,2,4-triazol-1-il)-propan-2-ona y 15 mL de tetrahidrofurano se añaden lentamente durante media hora y a temperatura ambiente

la solución obtenida en el apartado a) (compuesto de fórmula general I, Z=Mg Br). Finalizada la adición se deja en agitación a 25°C durante 1 hora. Se añaden 20 mL de solución acuosa de cloruro amónico (10%). Se decanta la fase orgánica, se seca sobre sulfato sódico anhidro, se filtra y se concentra a sequedad. El residuo se recristaliza 2 veces con acetato de etilo/hexano para dar 1,37 g (45% de rendimiento) de 2-(2,4-difluorofenil)-1,3-bis(1H-1,2,4-triazol-1-il)-propan-2-ol de p.f.: 139-140°C.

10 El análisis elemental da la fórmula  $C_{13}H_{12}F_2N_6O$ ; (P.M.:306,28)  
% Calculado: C: 50,98; H: 3,94; N: 27,43; F: 12,40  
% Hallado: C: 51,03; H: 3,89; N: 27,37; F: 12,44

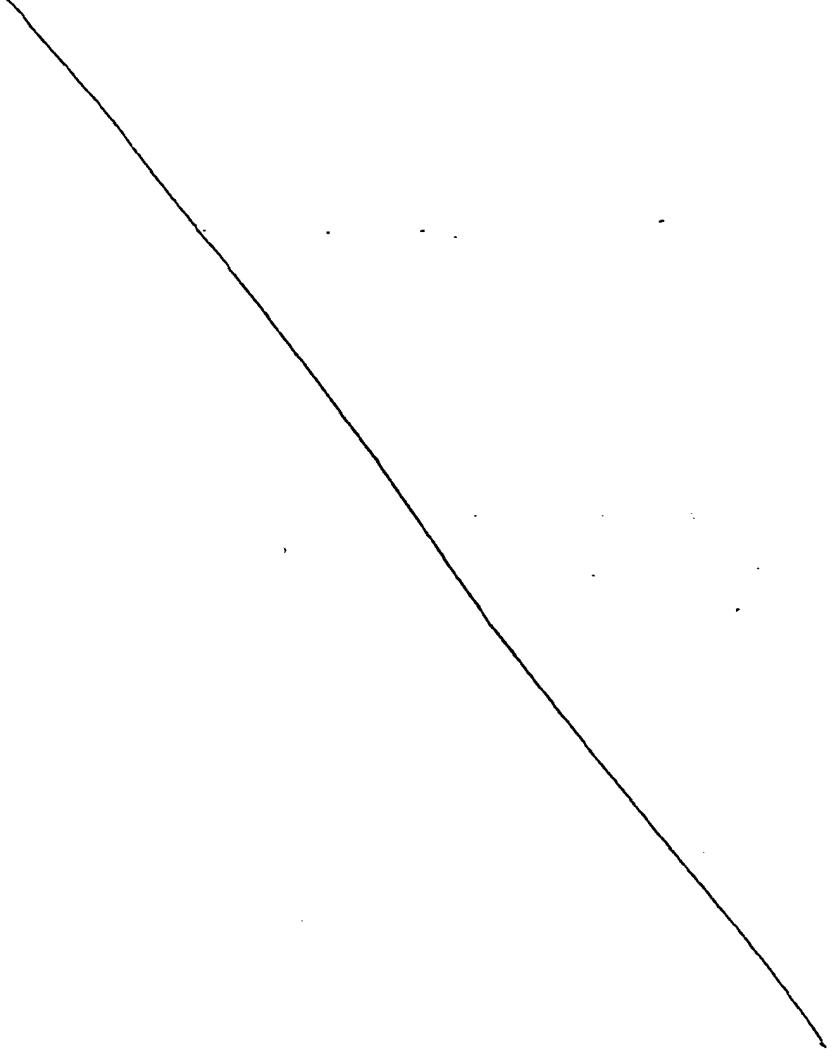
#### EJEMPLO 2

15 a) A una solución a -40°C de 2,12 g (11 mmols) de 1-bromo-2,4-difluorbenceno en 20 mL de dioxano anhidro y bajo atmósfera de nitrógeno se añaden lentamente durante 15 minutos 6,87 mL de una solución 1,6 M de n-butil-litio (11 mmols) en hexano. Se deja en agitación 15 minutos, mientras la temperatura se hace evolucionar a -10°C.

20 b) A una solución de 1,92 g (10 mmols) de 1,3-bis(1H-1,2,4-triazol-1-il)-propan-2-ona en 20 mL de dioxano se añade lentamente la solución obtenida en el apartado anterior (compuesto de fórmula general I, Z-Li) manteniendo la temperatura entre -10°C y 0°C. Finalizada la adición se mantiene en agitación mientras la mezcla evoluciona a temperatura ambiente. Se añaden 30 mL de solución acuosa de cloruro amónico (10%) y se decanta la fase orgánica. Se seca sobre sulfato sódico anhidro, se filtra, se concentra a sequedad y el residuo se re-

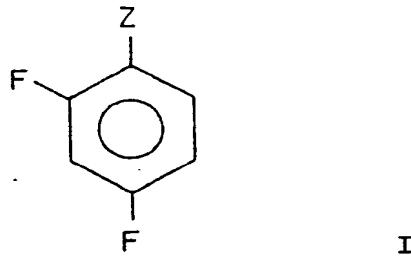
cristaliza de isopropanol para dar 1,07 g (35% de rendimiento) de 2-(2,4-difluorofenil)-1,3-bis(1H-1,2,4-triazol-1-il)-propan-2-il con las mismas características que el producto obtenido en el Ejemplo 1 apartado b.

— . —



## R E I V I N D I C A C I O N E S

1. Procedimiento para la obtención del 2-(2,4-di-fluorofenil)-1,3-bis(1H-1,2,4-triazol-1-il)-propan-2-ol, que consiste esencialmente en hacer reaccionar la 1,3-bis(1H-1,2,4-triazol-1-il)-propan-2-ona con un compuesto organometálico  
5 de fórmula general I.



en donde Z representa Li o Mg X, siendo X=Bromo o iodo, en un disolvente inerte y aislar el producto deseado por los métodos convencionales.

2. Procedimiento para la obtención del 2-(2,4-di-fluorofenil)-1,3-bis(1H-1,2,4-triazol-1-il)-propan-2-ol, según la reivindicación 1, caracterizado porque es aconsejable utilizar un ligero exceso (5 al 10%) del compuesto de fórmula general I respecto a la relación molar 1:1 de la reacción establecida.

15 3. Procedimiento para la obtención del 2-(2,4-di-fluorofenil)-1,3-bis(1H-1,2,4-triazol-1-il)-propan-2-ol, según las reivindicaciones 1 y 2, caracterizado porque el medio disolvente inerte es un disolvente orgánico tal como tetrahidrofurano, éter dietílico, dioxano, hexano, etc. o sus mezclas.

4. Procedimiento para la obtención del 2-(2,4-di-

fluorofenil)-1,3-bis(1H-1,2,4-triazol-1-il)-propan-2-ol, según las reivindicaciones 1, 2 y 3, caracterizado porque el proceso puede efectuarse a temperaturas comprendidas entre -40°C y la de reflujo del disolvente elegido, de preferencia entre -10°C y 40°C.

5. Procedimiento para la obtención del 2-(2,4-di-fluorofenil)-1,3-bis(1H-1,2,4-triazol-1-il)-propan-2-ol.

La presente memoria descriptiva consta de ocho hojas foliadas, escritas a máquina por una sola cara.

Barcelona, 19 de noviembre de 1985

INKE, S. A.

p.a. I. PONTI

D.P.

